



## اثر ترکیبات ۲-مرکاپتو بنزوئیک اسید و ۲-پیریدین تیول بر روی فعالیت آنزیم تایروزیناز

# effect of ۲-mercaptobenzoic acid and ۲-pyridinethiol on thyrosinase enzyme activity



علوم پزشکی  
قزوین



منابع



اطلاعات  
تفصیلی



مجری و  
همکاران



صفحه نخست  
سامانه

چاپ  
صفحه

مجریان: کسری کلاه دوز ها , نعمت الله غیبی

کلمات کلیدی: ۲-مرکاپتو بنزوئیک اسید ۲-پیریدین تیول فعالیت آنزیم تایروزیناز

اطلاعات کلی طرح	
کد طرح	۱۴۰۰۲۳۱۳
عنوان فارسی طرح	اثر ترکیبات ۲-مرکاپتو بنزوئیک اسید و ۲-پیریدین تیول بر روی فعالیت آنزیم تایروزیناز
عنوان لاتین طرح	effect of ۲-mercaptobenzoic acid and ۲-pyridinethiol on thyrosinase enzyme activity
کلمات کلیدی	۲-مرکاپتو بنزوئیک اسید ۲-پیریدین تیول فعالیت آنزیم تایروزیناز
نوع طرح	
نوع مطالعه	
مدت اجراء - روز	۲۷۰
ضرورت انجام تحقیق	تحقیق در مورد مواد سنتزی یا طبیعی ایمن تر برای مهار کردن آنزیم تایروزیناز امری ضروری است. در این تحقیق تاثیر بازدارندگی یا مهارکنندگی و یا فعال کنندگی برخی از ترکیبات تیولی با خواص آنتی اکسیدانی شناخته شده شامل مرکاپتوبنزوئیک و مهارکننده ۲-پیریدین تیول بر فعالیت آنزیم تایروزیناز مورد مطالعه و بررسی قرار می گیرد.
هدف کلی	تعیین اثر ترکیبات ۲-مرکاپتوبنزوئیک اسید و ۲-پیریدین تیول بر روی فعالیت آنزیم تایروزیناز
خلاصه روش کار	• سنجش فعالیت آنزیم در حضور ترکیبات تیولی بعنوان مهار کننده بازدارندگی تایروزیناز توسط ۲-مرکاپتوبنزوئیک اسید و ۲-پیریدین تیول به عنوان بازدارنده به کمک سوبستراهای کافئیک اسید و پاراکوماریک اسید در واکنش کاتکولازی و در واکنش های کروزولازی صورت میگیرد.

اطلاعات مجری و همکاران				
نام و نام خانوادگی	سمت در طرح	نوع همکاری	درجه تحصیلی	پست الکترونیک

kasrakolahdooz@yahoo@gmail.com	پزشک عمومی	مجری	کسری کلاه دوز ها
ngheibi@qums.ac.ir	دکتر - PHD	استاد راهنمای اول	نعمت الله غیبی
		استاد مشاور	کوروش گودرزوند



## اطلاعات تفصیلی

عنوان	متن
چکیده طرح	<p>فعالیت کاتکولازی تایروزیناز با برداشت سوبسترای کافئیک اسید در ماکزیم طول موج آن یعنی ۳۱۱ نانومتر، زمان ۲ دقیقه و با غلظت آنزیمی ۸/۱۱ میکرومولار یا ۴۰ واحد آنزیمی در میلی لیتر صورت می گیرد. • فعالیت کروزولازی تایروزیناز نیز با برداشت سوبسترای پاراکوماریک اسید در ماکزیم طول موجش یعنی ۲۸۸ نانومتر، زمان ۱۰ دقیقه و غلظت آنزیمی ۷/۱۷ میکرومولار یا ۶۰ واحد آنزیمی در میلی لیتر سنجش می شود. فعالیت کروزولازی ( مونو فنولازی ) تایروزیناز پس از انکوباسیون آنزیم با غلظت های متفاوت هر اسید با اضافه نمودن سوبسترای کوماریک اسید فعالیت سینتیک آنزیم مورد سنجش قرار خواهد گرفت. هیدروکسیلاسیون کوماریک اسید تحت شرایط آزمایش در حضور اسید های آروماتیک توسط آنزیم تایروزیناز از سینتیک میکائیلیس- منتن پیروی می کند. در حضور این اسید ها سینتیک آنزیم با رسم منحنی های جفت معکوس لاینوربرک مورد بررسی قرار می گیرد.</p>
پیشینه طرح	<p>۱- غیبی نعمت اله، صبوری علی اکبر. بازدارندگی ترکیب های ان - بوتیل، ان - هگزیل و ان - اکتیل دی تیوکاربامات و برخی اسیدی های خطی روی فعالیت آنزیم تایروزیناز قارچ خوراکی. نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران ۱۳۸۸؛ ۲۸ (۳): ۱۷-۳۱. ۲- Gheibi N, Siratisabet M. The effect of cobalt on the kinetic and structure of mushroom tyrosinase. daneshvarmed. ۲۰۱۰؛ ۱۷ (۳): ۲۷-۳۶. Gheibi, N., Saboury, A.A., Haghbeen, K., Moosavi-Movahedi, A. A. (۲۰۰۵) Activity and structural changes of mushroom tyrosinase induced by n-alkyl sulfates. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, ۴۵, ۱۰۴-۱۰۷. ۳- Gheibi, N., Saboury, A.A. and Haghbeen, K. (۲۰۰۶) Substrate construes the copper and nickel ions impacts on the mushroom tyrosinase activities. Bull. Korean Chem. Soc. ۲۷ (۵), ۶۴۲-۶۴۸. ۴- Gheibi, N., Saboury, A.A., Haghbeen, K., Moosavi-Movahedi, A. A. The effect of some osmolytes on the activity and stability of mushroom tyrosinase. J. Bioscience ۳۱(۳) ۵- Reza yousefi, R, Imani, M, Ardestani, K.S., Saboury, A.A., Gheibi, N. and Ranjbar, B., (۲۰۰۷) Structural and Thermal Stability Analysis of Human Calprotectin. Acta Biochimica et Biophysica Sinica ۲۰۰۷, ۳۹(۱۰) ۷۹۵-۸۰۲. ۶- Haghbeen, K, Saeid Nematpour F, Babaei M., Gheibi, N., Alijanianzadeh, M., Zolghadri Jahromi, S. and Fazll, M. (۲۰۰۸) Surveying cooperative inhibition in mushroom tyrosinase. Journal of</p>

Food Biochemistry (Accepted under publish). ۷-  
 Rezaei Behbehani, G., Divsalar, A., Saboury, A.A.  
 and Gheibi, N. (۲۰۰۸) A New Approach for  
 Thermodynamic Studies on Binding of Some  
 Metal Ions with Human Growth Hormone. J  
 .Solution Chemistry ۳۷; ۱۶۴۵-۱۶۵۵

فهرست کلی فصول	
هدف از اجرا	۲-۴ اهداف و فرضیات (OBJECTIVE & HYPOTHESIS): الف- هدف اصلی طرح (General Objective): تعیین اثر ترکیبات ۲- مرکاپتوبنزوئیک اسید و ۲-پیریدین تیول بر روی فعالیت آنزیم تیروزیناز ب- اهداف فرعی ((Specific Objectives): • تعیین اثر مهار ۲- مرکاپتوبنزوئیک اسید بر آنزیم تایروزیناز • تعیین میزان ثابت مهار ۲- مرکاپتوبنزوئیک اسید بر روی آنزیم تایروزیناز • تعیین اثر مهار ۲- پیریدین تیول بر آنزیم تایروزیناز • تعیین میزان ثابت مهار ۲- پیریدین تیول بر روی آنزیم تایروزیناز ج-اهداف کاربردی (Applied Objectives): ترکیبات ۲-مرکاپتوبنزوئیک اسید و ۲-پیریدین تیول و کمپلکس های دارویی مشتق از آن ها ضمن مهار آنزیم تیروزیناز می توانند در جلوگیری از هایپرپیگمانتاسیون نقش داشته باشند.
فرضیات یا سوالات پژوهشی	د-فرضیه ها (Hypothesis) یا سؤال های پژوهش: • ۲- مرکاپتوبنزوئیک اسید بر آنزیم تایروزیناز اثر مهار دارد. • ۲- پیریدین تیول بر آنزیم تایروزیناز اثر مهار دارد.
چه موسساتی می توانند از نتایج طرح استفاده نمایند؟	
در صورت ساخت دستگاه نظر صنعت و داوران	
کلید واژه های فارسی	-مرکاپتوبنزوئیک اسید ۲- پیریدین تیول آنزیم تیروزیناز
روش پژوهش و تکنیک های اجرایی	فعالیت کاتکولازی تایروزیناز با برداشت سوبسترای کافئیک اسید در ماکزیمم طول موج آن یعنی ۳۱۱ نانومتر، زمان ۲ دقیقه و با غلظت آنزیمی ۸/۱۱ میکرومولار یا ۴۰ واحد آنزیمی در میلی لیتر صورت می گیرد. • فعالیت کروزولازی تایروزیناز نیز با برداشت سوبسترای پاراکوماریک اسید در ماکزیمم طول موجش یعنی ۲۸۸ نانومتر، زمان ۱۰ دقیقه و غلظت آنزیمی ۷/۱۷ میکرومولار یا ۶۰ واحد آنزیمی در میلی لیتر سنجش می شود. فعالیت کروزولازی ( مونو فنولازی ) تایروزیناز پس از انکوباسیون آنزیم با غلظت های متفاوت هر اسید با اضافه نمودن سوبسترای کوماریک اسید فعالیت سینتیکی آنزیم مورد سنجش قرار خواهد گرفت. هیدروکسیلاسیون کوماریک اسید تحت شرایط آزمایش در حضور اسید های آروماتیک توسط آنزیم تایروزیناز از سینتیک میکائیلیس- منتن پیروی می کند. در حضور این اسید ها سینتیک آنزیم با رسم منحنی های جفت معکوس لاینربرک مورد بررسی قرار می گیرد. • سنجش فعالیت آنزیم در حضور ترکیبات تیولی بعنوان مهار کننده بازدارندگی تایروزیناز توسط ۲-مرکاپتوبنزوئیک اسید و ۲- پیریدین تیول به عنوان بازدارنده به کمک سوبستراهای کافئیک اسید و پاراکوماریک اسید در واکنش کاتکولازی و در واکنش های کروزولازی صورت میگیرد.
دلایل ضرورت و توجیه انجام کار	• آیا ۲-مرکاپتوبنزوئیک اسید بر آنزیم تایروزیناز اثر مهار دارد و میزان ثابت مهار چقدر است؟ • آیا ۲- پیریدین تیول بر آنزیم تایروزیناز اثر مهار دارد و میزان ثابت مهار چقدر است؟
کلید واژه های فارسی بازنگری شده	

- منابع مأخذ: ۱. Predy VR, Reilly ME, Mantlc O, Peters TJ. Oxidative damage in liver diseases. JIFCC. ۱۹۹۸; ۱۰:۱۶-۱۹. ۲. Harman D. Aging and oxidative stress JIFCC ۱۹۹۹; ۱:۳۴-۳۷. ۳. Terrill JR, Radley-Crabb HG, Iwasaki T, Lemckert FA, Arthur PG, Grounds MD. Oxidative stress and pathology in muscular dystrophies: focus on protein thiol oxidation and dysferlinopathies. FEBS J. ۲۰۱۳ Sep; ۲۸۰(۱۷):۴۱۴۹-۶۴. ۴. Conrad M, Ingold I, Buday K, Kobayashi S, Angeli JP. ROS, thiols and thiol-regulating systems in male gametogenesis. Biochim Biophys Acta. ۲۰۱۵ Aug; ۱۸۵۰(۸):۱۵۶۶-۷۴. ۵. Vázquez-Torres A. Redox Active Thiol Sensors of Oxidative and Nitrosative Stress. Antioxidants & Redox Signaling. ۲۰۱۲; ۱۷(۹):۱۲۰۱-۱۲۱۴. ۶. Manceau A, Lemouchi C, Enescu M, Gaillot AC, Lanson M, Magnin V. Formation of Mercury Sulfide from Hg(II)-Thiolate Complexes in Natural Organic Matter. Environ Sci Technol. ۲۰۱۵ Aug ۱۸; ۴۹(۱۶):۹۷۸۷-۹۶. ۷. Gerbig CA, Kim CS, Stegemeier JP, Ryan JN, Aiken GR. Formation of nanocolloidal metacinnabar in mercury-DOM-sulfide systems. Environ Sci Technol. ۲۰۱۱ Nov ۱; ۴۵(۲۱):۹۱۸۰-۷. ۸. Gheibi N, Siratisabet M. The effect of cobalt on the kinetic and structure of mushroom tyrosinase. daneshvarmed. ۲۰۱۰; ۱۷(۸۶):۳۷-۳۶. ۹. Lerch, K., Copper monooxygenases: tyrosinase and dopamine -monooxygenase, in Metal ions in biological systems, H. Sigel, Editor. ۱۹۸۱, Marcel Dekker Inc., New York, NY. p. ۱۴۳-۱۸۶. ۱۰. Rein FN, Toma HE. Interaction of the polyfunctional ۲-mercaptopyridonic acid with the ruthenium(III)-edta complex. Polyhedron ۱۹۹۸; ۱۷(۹): ۱۴۳۹-۱۴۴۸. ۱۱. Van Gelder CW, Flurkey WH, Wichers HJ. Sequence and structural features of plant and fungal tyrosinases. Phytochemistry. ۱۹۹۷ Aug; ۴۵(۷):۱۳۰۹-۲۳. ۱۲. Bouchilloux S, McMahon P, Mason HS. The multiple forms of mushroom tyrosinase. Purification and molecular properties of the enzymes. J Biol Chem. ۱۹۶۳ May; ۲۳۸:۱۶۹۹-۷۰۷. ۱۳. Jolley RL Jr, Nelson RM, Robb DA. The multiple forms of mushroom tyrosinase. Structural studies on the isozymes. J Biol Chem. ۱۹۶۹ Jun ۲۵; ۲۴۴(۱۲):۳۳۵۱-۷. ۱۴. Faridi M, Sariri R, Jafarian V, Nazem H. Extraction and characterization of tyrosinase from peanut grown in north of Iran. Iranian Journal of Plant Biology ۲۰۱۰; ۲(۱):۴۹-۶۲. ۱۵. Friedman ME, Daron HH. Tyrosinase. An introductory experiment with enzymes. J Chem

Educ. ۱۹۷۷ Apr;۵۴(۴):۲۵۶-۷. ۱۶. Fan Y, Flurkey WH. Purification and characterization of tyrosinase from gill tissue of Portabella mushrooms. Phytochemistry. ۲۰۰۴ Mar;۶۵(۶):۶۷۱-۸. ۱۷. Sariri R, Mozafarzadeh Z, Jafarian V. Extraction, purification and characterization of polyphenol oxidase from tobacco grown in Northern Iran. Journal of Pure and Applied Microbiology ۲۰۰۸; ۲:۳۳۷-۳۴۲. ۱۸. Rocha A, Morais AM. Characterization of polyphenoloxidase (PPO) from "Jonagored" apple. Food Control ۲۰۰۱; ۱۲(۲):۸۵-۹۰. ۱۹. Ownagh A, Tukmechi A, Adibhesam M, Ebrahimzadeh S. Comprative study on the effect of ethanol extract of propoliscollected from west Azarbaijan apiaries against dermatophytes andnon-dermatophytes fungi. Urmia Med J ۲۰۱۰; ۲۱(۳): ۲۰۶-۱۴. ۲۰. Collier L, Balows A, Sussman M. Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections. ۱۹۹۸. ۴(۹th ed): p. ۵۳۳-۵۴. ۲۱. Zhu W, Gao J. The use of botanical extracts as topical skin-lightening agents for the improvement of skin pigmentation disorders. J Investig Dermatol Symp Proc. ۲۰۰۸ Apr; ۱۳(۱):۲۰-۴

خلاصه نتیجه اجرای طرح	
سابقه علمی طرح و پژوهش‌های انجام شده با ذکر مأخذ به ویژه در ایران	
خلاصه طرح طبق اهداف پیش بینی شده	
WhatRequirementsAreMet	
ملاحظات گروه	
ملاحظات ناظر	
HomeAddress	
WorkPlace	
جامعه مورد مطالعه و روش نمونه گیری	آنزیم به صورت تجاری از شرکت سیگما خریداری می شود. و ضمن انجام واکنش ها در شرایط آزمایشگاه تجزیه تحلیل انجام می گردد داده ها ی ناشی از سنتتیک آنزیمی در نرم افزار Excel ترسیم می شود. و با استفاده از مدل های میکائیلیس منتن و مدل مهار لاینووربرگ بررسی می گردند.
بیان مسأله و بررسی متون	استرس اکسیداتیو در نتیجه عدم تعادل بین تولید رادیکال های آزاد و گونه های فعال اکسیژن از یک سو و سیستم دفاع آنتی اکسیدانی از سوی دیگر ایجاد می شود (۲۱). به عبارت دیگر در سیستمهای بیولوژیک هواز ی به منظور مقابله با رادیکال های آزاد و گونه های فعال اکسیژن، مکانیسم های دفاع آنتی اکسیدانی طراحی شده است تا اثرات زیانبار این عوامل مهاجم را خنثی نموده ، یا به حداقل برساند . برخی از اجزای این سیستم دفاعی مولکول های دارای گروه تیول که در داخل بدن ساخته می شوند می باشند (۱). در حالت استرس اکسیداتیو، بسپا ری از ماکرومولکول ها آسیب می بینند و فرایند پراکسیداسیون لیپیدها، اکسیداسیون DNA اکسیداسیون پروتئین ها، غیر فعال شدن آنزیم ها و اختلال عملکرد غشاهای مختلف

اتفاق می افتد. گروه های تیولی با خواص آنتی اکسیدانی خود در حد توان با این تغییرات و آسیب ها مقابله می کند (۳-۵). در شیمی آلی تیول ترکیبی است که دارای یک گروه عاملی به شکل (SH-) باشد. پیشتر به تیول ها مرکاپتان نیز می گفتند. این نام گذاری به علت شباهت خواص آنها با ترکیبات جیوه است (۶). تیول ها ترکیباتی مشابه الکل ها هستند که در آنها به جای اکسیژن، گوگرد با هیدروکربن وارد واکنش شده است. تیول ها در بسیاری از مواد طبیعی یافت می شوند. رایحه پنیر، شیر، قهوه، کلم و نان با ترکیباتی تیولی ارتباط دارد. تجزیه آنزیمی دی سولفیدها، سولفیدها و مواد حاوی گوگرد می تواند منجر به تشکیل این دسته از مواد شود (۶و۷). ۲- مرکاپتوبنزوتیک اسید و ۲-پیریدین تیول ترکیبات شناخته شده ای از این دسته می باشند (۸). آنزیم تایروزیناز (پلی فنل اکسیداز: ۱.۱۴.۱۸.۱ یک آنزیم دارای مس است، که بطور گسترده ای در میکرواورگانیزم ها، حیوانات و گیاهان وجود دارد و یک آنزیم کلیدی در بیوسنتز ملانین است و نقش تعیین کننده ای در رنگ مو و پوست پستانداران دارد. این آنزیم در سطوح متفاوت حیات از سطوح پایین تا موجودات عالی تر دیده می شود (۹-۱۱). نوع متداول این آنزیم و برای مطالعات مرتبط، از قارچ خوراکی گونه *Agaricus bisporus* با وزن ملکولی ۱۱۰ تا ۱۳۰ کیلو دالتون است (۱۱). این آنزیم یک پروتئین تترامر مرکب از دو زیرواحد یکسان کاتالیتیکی ۳۲ کیلو دالتونی است. در دهه ۱۹۷۰، ساختمان تترامریک آن حاوی دو زیرواحد ۴۳ کیلو دالتونی (H) و دو واحد ۱۳ کیلو دالتونی (L) بیان شد (۱۲). ساختار چهارم آنزیم به صورت تترامریک  $H_2L_2$  با وزن ملکولی تقریباً ۱۱۰ کیلو دالتون و حاوی چهار اتم مس است (۱۳). تایروزیناز حداقل دو نوع واکنش را کاتالیز می کند که در هر دو نوع واکنش از اکسیژن مولکولی و ترکیبات فنلی به عنوان سوبسترا استفاده می کند. این واکنش ها عبارتند از هیدروکسیله کردن منو فنل ها به ارتو- دی فنل ها (فعالیت مونوفنلاز یا کاتالاز) و اکسیده کردن ارتو- دی فنل ها یا پارا- دی فنل ها به ارتو- کوئینون (فعالیت دی فنلاز یا کاتکولاز) (۱۴). آنزیم تایروزیناز یک آنزیم دو سوبسترای است و این که چگونه یک سیستم آنزیمی قادر است هر دو فعالیت مونو و دی فنل اکسیدازی را انجام دهد، تا مدت ها نامشخص و موضوع تحقیق برخی دانشمندان بوده است (۱۴و۱۵). آنزیم تایروزیناز برای استفاده تحقیقاتی در صنایع دارویی و آرایشی کاربرد فراوان داشته (۹و۱۴)، در هر حال، برای اغلب کاربردهای فوق، منبع آنزیم مذکور تایروزیناز قارچ خوراکی و یا سایر قارچ ها است (۱۶) ولی در حد تحقیقاتی نیز تاکنون این آنزیم را از منابع گوناگون جانوری و گیاهی مانند سیب زمینی و توتون و یا میوه ها مانند هلو گلابی و سیب استخراج نموده و خواص آن را بررسی کرده اند (۱۴و۱۷و۱۸). همچنین این آنزیم در قهوه ای شدن آنزیمی ناخواسته مواد غذایی گیاهی که موجب کاهش کیفیت مواد غذایی و ضرر های اقتصادی مواد غذایی می شود، نقش دارد. بازدارنده های آنزیم تایروزیناز در صنایع غذایی برای جلوگیری از قهوه ای شدن آنزیمی میوه ها و سبزیجات، در صنایع آرایشی برای تولید سفید کننده های پوست و درمان و کاهش عوارض مربوط به هایپر پیگمنتیشن (Hyperpigmentation) نقش دارند. البته دارو های زیادی برای این منظور ارایه شده است (۱۹و۲۰). ولی غالباً دارای تاثیرات و عوارض جانبی هستند. مثلاً هم اکنون داروهایی چون هیدروکینون برای درمان لک های پوستی استفاده می شود که مصرف آن با عوارض و مشکلاتی از جمله جهش زایی، سمیت بالا و امکان جذب در خون همراه است. و یا کوئیک اسید، که سمیت آن در مقایسه با هیدروکینون کمتر است اما سرطان زایی بیشتری دارد. و همچنین ترکیب دارویی آربوتین نیز علاوه بر سمیت، هیدروکینون آزاد می کند (۲۱). لذا تحقیق در مورد مواد سنتزی یا طبیعی ایمن تر برای مهار کردن آنزیم تایروزیناز امری ضروری است. در این تحقیق تاثیر بازدارندگی یا مهار کنندگی و یا فعال کنندگی برخی از ترکیبات تیولی با خواص آنتی اکسیدانی شناخته شده شامل

مركابتوبنزوتیك و مهاركننده ۲-پیریدین تیول بر فعالیت آنزیم تایروزیناز  
مورد مطالعه و بررسی قرار می گیرد.



## منابع

- منابع مأخذ:

1. Predy VR, Reilly ME, Mantlc O, Peters TJ. Oxidative damage in liver diseases. JIFCC. 1998; 10:16-19
2. Harman D. Aging and oxidative stress JIFCC 1999; 1:24-27
3. Terrill JR, Radley-Crabb HG, Iwasaki T, Lemckert FA, Arthur PG, Grounds MD. Oxidative stress and pathology in muscular dystrophies: focus on protein thiol oxidation and dysferlinopathies. FEBS J. 2013 Sep;280(17):4149-64
4. Conrad M, Ingold I, Buday K, Kobayashi S, Angeli JP. ROS, thiols and thiol-regulating systems in male gametogenesis. Biochim Biophys Acta. 2015 Aug;1850(8):1566-74
5. V?zquez-Torres A. Redox Active Thiol Sensors of Oxidative and Nitrosative Stress. Antioxidants & Redox Signaling. 2012;17(9):1201-1214
6. Manceau A, Lemouchi C, Enescu M, Gaillot AC, Lanson M, Magnin V. Formation of Mercury Sulfide from Hg(II)-Thiolate Complexes in Natural Organic Matter. Environ Sci Technol. 2015 Aug 18;49(16):9787-96
7. Gerbig CA, Kim CS, Stegemeier JP, Ryan JN, Aiken GR. Formation of nanocolloidal metacinnabar in mercury-DOM-sulfide systems. Environ Sci Technol. 2011 Nov 1;45(21):9180-7
8. Gheibi N, Siratisabet M. The effect of cobalt on the kinetic and structure of mushroom tyrosinase. daneshvarmed. 2010; 17 (86) :27-36
9. Lerch, K., Copper monooxygenases: tyrosinase and dopamine - monooxygenase, in Metal ions in biological systems, H. Sigel, Editor. 1981, Marcel Dekker Inc., New York, NY. p. 143–186
10. Rein FN, Toma HE. Interaction of the polyfunctional 2-mercaptopyridine-5-carboxylic acid with the ruthenium(III)-edta complex. Polyhedron. 1998;17(9): 1439-1448
11. Van Gelder CW, Flurkey WH, Wichers HJ. Sequence and structural features of plant and fungal tyrosinases. Phytochemistry. 1997 Aug;45(7):1309-23
12. Bouchilloux S, McMahon P, Mason HS. The multiple forms of mushroom tyrosinase. Purification and molecular properties of the enzymes. J Biol Chem. 1963 May;238:1699-707
13. Jolley RL Jr, Nelson RM, Robb DA. The multiple forms of mushroom tyrosinase. Structural studies on the isozymes. J Biol Chem. 1969 Jun 25;244(12):3251-7
14. Faridi M, Sariri R, Jafarian V, Nazem H. Extraction and characterization of tyrosinase from peanut grown in north of Iran. Iranian Journal of Plant Biology 2010;2(1):49-62
15. Friedman ME, Daron HH. Tyrosinase. An introductory experiment with enzymes. J Chem Educ. 1977 Apr;54(4):256-7
16. Fan Y, Flurkey WH. Purification and characterization of tyrosinase from gill tissue of Portabella mushrooms. Phytochemistry. 2004 Mar;65(6):671-8

- Sariri R, Mozafarzadeh Z, Jafarian V. Extraction, purification and characterization of polyphenol oxidase from tobacco grown in Northern Iran. *Journal of Pure and Applied Microbiology* 2008; 2:337-342 .17
- Rocha A, Morais AM. Characterization of polyphenoloxidase (PPO) from "Jonagored" apple. *Food Control* 2001; 12(2):85-90 .18
- Ownagh A, Tukmechi A, Adibhesam M, Ebrahimzadeh S. Comparative study on the effect of ethanol extract of propolis collected from west Azarbaijan apiaries against dermatophytes and non-dermatophytes fungi. *Urmia Med J* 2010; 21(3): 206-14 .19
- Collier L, Balows A, Sussman M. *Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections*. 1998. 4(9th ed): p. 533-54 .20
- Zhu W, Gao J. The use of botanical extracts as topical skin-lightening agents for the improvement of skin pigmentation disorders. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2008 Apr;13(1):20-4 .21
-